

BEST AVAILABLE COPY

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Oktober 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/080996 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 31/08,
31/16, 27/30, 27/54, 33/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03785

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. April 2001 (03.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: HERBST, Franz [DE/DE]; In den Schmelzäck-
ern 3, 64720 Michelstadt (DE). KLEIN, Christoph
[DE/DE]; Kufergrat 31, 66763 Dillingen (DE).CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(74) Anwalt: TILGER, Bernhard; European Patent Attorney,
Erbsgasse 3, 64646 Heppenheim (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MEDICAL IMPLANT AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(54) Bezeichnung: MEDIZINISCHES IMPLANTAT UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to a medical implant, in particular to a stent or a bone implant with a long-term stable coating, which preferably consists of a complete diamond-like plasma polymer coating or a DLC (DLC = diamond-like-coating), said coating after successful implantation acting as protection against the undesirable release of implant metal ions and exhibiting excellent bio- and haemocompatible properties. A biodegradable coating, in particular a suitable polymer coating, containing at least one medical active substance is applied to the long-term stable coating, said polymer coating preferably having areas with different biological degradation rates and/or different active substances and/or different active substance concentrations and selectively releasing specifically effective active substances. According to requirements, said substances have a specific anti-coagulatory, anti-inflammatory, anti-metabolic, anti-mitotic, anti-stenotic, anti-thrombotic or immunomodulatory action, or act as inhibitors of platelet activity, metabolic activity or the cell cycle and/or contain cytostatics, signal-blocking nucleic acids or growth hormones. A suitable intermediate coating is applied between the two coatings, said intermediate coating being configured in particular to promote an improved adhesion of the biodegradable coating by means of ionic, hydrophilic, hydrophobic or covalent interactions. The invention also relates to a method for producing an implant of this type.

WO 02/080996 A1

(57) Zusammenfassung: Es wird ein medizinisches Implantat, insbesondere ein Stent oder ein Knochenimplantat, mit einer langzeitstabilen Beschichtung beschrieben, die vorzugsweise eine vollständige diamantähnliche Plasmapolymerschichtung oder DLC-Beschichtung (DLC = diamond-like-coating) umfasst, welche nach erfolgter Implantation als Schutz gegen eine unerwünschte Freisetzung von Implantat-Metallionen dient und sehr gute bio- und hämokompatible Eigenschaften besitzt. Auf diese langzeitstabile Beschichtung ist eine bioabbaubare Beschichtung, insbesondere eine geeignete Polymerbeschichtung, mit zumindest einem medizinischen Wirkstoff aufgebracht, die vorzugsweise Bereiche mit unterschiedlichen biologischen Abbaugeschwindigkeiten und/oder unterschiedlichen Wirkstoffen und/oder unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen umfasst und zur selektiven Freisetzung spezifisch wirksamer Wirkstoffe dient, die je nach Bedarf insbesondere anticoagulatorisch, antiinflammatorisch, antimetabolisch, antimitotisch, antistenotisch, antithrombotisch, immunmodulatorisch oder als Hemmer der Plättchenaktivierung, der Stoffwechselaktivität oder des Zellzyklus wirksam sind und/oder Zytostatika, signalblockierende Nukleinsäuren oder Wachstumshormone umfassen. Zwischen den beiden Beschichtungen ist vorzugsweise eine geeignete Zwischenbeschichtung aufgebracht, welche insbesondere so ausgebildet ist, dass sie über ionische, hydrophile, hydrophobe oder kovalente Wechselwirkungen ein besseres Anhaften der bioabbaubaren Beschichtung bewirkt. Es wird auch ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Implantats beschrieben.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

1

Medizinisches Implantat und Verfahren zu seiner Herstellung

5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein medizinisches Implantat mit einer langzeitstabilen Beschichtung und ein Verfahren zu seiner Herstellung. Die Erfindung betrifft insbesondere entsprechend ausgebildete Gefäßprothesen oder "Stents" sowie orthopädische Knochenimplantate.

Es ist aus dem Stand der Technik bekannt, dass unbeschichtete medizinische Implantate aus medizinischem Edelstahl oder Nitinol (Nickel-Titan-Legierung mit Formgedächtnis) im Laufe der Zeit Nickel- und Chromionen freigeben, die nach erfolgter Implantation den Wundheilungsprozess negativ beeinflussen und nicht nur das Überwachsen der Implantatoberfläche durch neues Endothel vermindern sondern auch zu chronischen entzündlichen Reaktionen führen können.

Zur Unterdrückung dieser negativen Einflüsse des Implantatmaterials ist es bekannt, medizinische Implantate mit einer langzeitstabilen Polymerbeschichtung zu versehen, durch die ein direkter Körperkontakt des Implantatmaterials verhindert wird. Diese Polymerbeschichtung bildet nicht nur einen dauerhaften zuverlässigen Schutz des umgebenden Körpergewebes oder der Körperflüssigkeit vor eindiffundierenden Implantat-Metallionen sondern besitzt darüber hinaus auch gute bio- und hämokompatible Eigenschaften. Die Polymerbeschichtung ist hierbei für die gesamte zu erwartende Lebensdauer des Implantats ausreichend stabil, um diese guten Eigenschaften gewährleisten und als Barriere für die unerwünschte Metallionendiffusion wirken zu können. Die Ausdrücke „langzeitstabil“ und

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

2

„dauerhaft“ beschreiben im vorliegenden Zusammenhang daher eine im wesentlichen der Lebensdauer des Implantats entsprechenden Zeitspanne, die üblicherweise einige Jahre beträgt.

- 5 Unabhängig von dieser Problematik ist es aus dem Stand der Technik auch bekannt, daß medizinische Geräte oder Implantate, die in Kontakt mit Körperflüssigkeiten oder Körpergewebe kommen - wie z.B. Katheter, Elektroden, Implantate, etc. -, zu Immunabwehrreaktionen, Bildung von Thromben, Entzündungsgeschehen etc. führen können. Insbesondere bei Stents kann es an den Implantationsstellen zu
- 10 Rupturen und Traumata kommen, die sowohl beim der Öffnen der Okklusion im Blutgefäß als auch erst anschließend auftreten können. Dieses traumatische Arbeiten kann zu einer Restenose am Ort der Implantation führen, d.h., dass es durch den Wundheilungsprozeß im Blutgefäß zu einer Hyperproliferation der glatten Muskelzellen kommen kann, die in den Gefäßbereich des Stents hineinwachsen und
- 15 ihn teilweise oder gar ganz verschließen können.

- Zur Unterdrückung einer solchen Körperreaktion ist es aus dem Stand der Technik bekannt, die Oberfläche von medizinischen Implantaten oder Stents mit einem kurzzeitstabilen bioabbaubaren Polymer zu beschichten, in das ein Arzneistoff oder
- 20 ein medizinischer Wirkstoff eingelagert wird, der z.B. die Proliferation von glatten Muskelzellen unterdrückt. Der medizinische Wirkstoff wird nach erfolgter Implantation unter Abbau des Polymers über einen bestimmten Zeitraum unmittelbar an der Implantationsstelle freigesetzt und verhindert dadurch die Proliferation der glatten Muskelzellen. Die Zeitskala für den Abbau der umgebenden kurzzeitstabilen
- 25 Polymermatrix und die Freisetzung des darin eingelagerten medizinischen Wirkstoffes liegt hierbei üblicherweise in der Größenordnung von einigen Tagen oder Wochen, so dass es sich hierbei im Vergleich zu der zu erwartenden Lebensdauer des Implantats um einen relativ kurzfristigen Vorgang handelt.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

3

Alternativ hierzu kann der medizinische Wirkstoff auch durch Diffusion in ein auf der Stentoberfläche gebundenes schwammartiges Polymer eingebracht und später durch Diffusion aus den Poren des Polymers allmählich wieder freigesetzt werden (WO 96/32907). Auch hierbei erfolgt die Wirkstoffabgabe üblicherweise im Verlauf
5 mehrerer Tage oder Wochen.

Durch diese beiden Methoden lassen sich eine ganze Reihe medizinischer Wirkstoffe, Medikamente oder Arzneimittel, wie z.B. Anticoagulantien, antiinflammatorische Arzneistoffe, Hemmer der Plättchenaktivierung, Zytostatika,
10 antimetabolische Arzneistoffe, antimetabolische Arzneistoffe, Signalblockierende Nukleinsäuren, wie Antisense RNA, Wachstumshormone und vieles mehr, gemeinsam mit einem zu implantierenden Stent oder einem sonstigen medizinischen Implantat in einen Körper einbringen, wo sie nach erfolgter Implantation direkt an der Implantationsstelle gezielt wieder freigesetzt werden, um
15 dort beispielsweise zur Verhinderung einer Restenose optimal wirken zu können.

Aus dem Stand der Technik sind bisher jedoch noch keine medizinischen Implantate, insbesondere Stents, bekannt, die sowohl die gezielte Freisetzung von geeigneten Arzneimitteln, wie z.B. zur Inhibierung der Hyperproliferation (späten
20 Restenose) der glatten Muskelzellen, ermöglichen als auch eine langzeitstabile bio- und hämokompatible Beschichtung zur raschen Bildung von Endothel aufweisen, durch das eventuelle immunologische Reaktionen unterdrückt oder zumindest minimiert werden und eine schnelle Integration des Implantats als körpereigen begünstigt wird. Herkömmliche Implantate weisen daher stets nur einen der
25 genannten beiden Vorteile auf, da es ihnen entweder an der Möglichkeit für eine vor Ort erfolgende, zielgerichtete medikamentöse Behandlung unerwünschter Körperreaktionen oder aber an einem zuverlässigen Schutz gegen die Freisetzung schädlicher Metallionen sowie an guten bio- und hämokompatiblen Eigenschaften ermangelt.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

4

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht somit im wesentlichen darin, diesen Nachteil der aus dem Stand der Technik bekannten medizinischen Implantate zu überwinden und ein Implantat, insbesondere ein Stent, zu schaffen, das nach erfolgter Implantation in der Lage ist, ein Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, das typischerweise über einen Zeitraum von einigen Tagen oder Wochen freigesetzt wird und z.B. die Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen unterdrückt und damit die Körperreaktionen inhibiert, die durch das traumatische Arbeiten bei der Implantation des Stents ausgelöst werden und zur späten Restenose führen. Das gesuchte Implantat soll darüber hinaus jedoch auch eine langzeitstabile bio- und hämokompatible Oberfläche präsentieren, die eine rasche Proliferation der Endothelzellen über dem Implantat erlaubt und damit ein schnelles Einkapseln des Implantats mit Endothel begünstigt, um das körperfremde Implantat für den Körper immunologisch nicht mehr sichtbar zu machen und vollständig in den Körper zu integrieren. Diese langzeitstabile Oberfläche oder Schicht soll jedoch nicht nur bio- und hämokompatibel sein, sondern auch die schädlichen Einflüsse durch Elution von Schwermetallionen aus dem Stent in das umliegende Gewebe und/oder Körperflüssigkeiten unterdrücken. Die Aufgabe besteht zudem in der Schaffung eines geeigneten Herstellungsverfahrens für solche Implantate.

20

Die vorliegende Aufgabe wird durch ein medizinisches Implantat gemäß Anspruch 1 sowie durch ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Implantats gemäß Anspruch 20 gelöst, wobei bevorzugte Ausführungsformen den jeweils zugehörigen Unteransprüchen zu entnehmen sind..

25

Zur Herstellung eines erfindungsgemäßen medizinischen Implantats wird in einem ersten Schritt zunächst ein geeignetes Implantat bereitgestellt und vorzugsweise vollständig mit einer langzeitstabilen bio- und hämokompatiblen Beschichtung versehen.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

5

Vorzugsweise wird hierbei eine kohlenstoffhaltige Beschichtung, insbesondere eine Plasmapolymerbeschichtung, aufgebracht. Das Aufbringen dieser Beschichtung erfolgt mittels eines geeigneten Plasmapolymerisationsverfahrens, wobei die
5 Verfahrensparameter vorzugsweise so gewählt werden, dass eine diamantähnliche Beschichtung oder kurz auch DLC-Beschichtung (DLC = diamod-like-coating) gebildet wird, die infolge ihrer besonders günstigen anwendungstechnischen Eigenschaften und ihrer guten Körperverträglichkeit für die vorliegenden Zwecke besonders gut geeignet ist. Die allgemeinen Bedingungen für den Aufbau des dazu
10 erforderlichen Plasmas sind aus dem Stand der Technik bekannt, wobei insbesondere auf die folgenden Veröffentlichungen verwiesen sei: Comprehensive Polymer Sci. 4, 357–375. 2 Encycl. Polym. Sci. Engineering. 11, 248–261; Houben-Weyl E20/1, 361–368; allg.: J. Appl. Polym. Sci. 38, 741–754 (1989), I. Yasuda, Plasma Polymerization and Plasma Treatment, New York: Wiley 1984, I. Yasuda,
15 Plasma Polymerization, Orlando, Florida: Academic Press 1986.

Zur Erzeugung einer solchen Plasmapolymerbeschichtung, insbesondere einer diamantähnlichen Plasmapolymerbeschichtung, mittels eines Plasmapolymerisationsverfahrens werden als Ausgangsmonomere für das entstehende Polymerisat
20 oder Copolymerisat vorzugsweise Alkane, Alkene oder Alkine sowie halogenierte - vorzugsweise fluorierte - Kohlenwasserstoffe verwendet. Als bevorzugte Beispiele seien Tetrafluorethylen, Hexafluorethan, Perfluorpropylen, Methan, Acetylen, Ethan, Propan, Butan, Hexan, Heptan, Hexan etc. genannt, wobei Methan ganz besonders bevorzugt wird. Weiterhin können auch silizium- oder stickstoffhaltige
25 Kohlenwasserstoffe oder auch Mischungen genannter Kohlenwasserstoffe verwendet werden.

Daneben können insbesondere auch Mischungen der genannten Monomere mit einem Trägergas zum Einsatz gelangen. Dabei werden Edelgase als Trägergase

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

6

bevorzugt, worunter Argon und/oder Helium besonders bevorzugt werden. Die verschiedenen Verfahren zur Herstellung entsprechender Beschichtungen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

- 5 Durch die Plasmapolymerisation können je nach Bedarf auch unterschiedlich ausgebildete Polymerbereiche auf das jeweilige Implantat aufgebracht werden, die auf der Implantatoberfläche örtlich verteilt angeordnet werden und/oder übereinanderliegende unterschiedliche Polymerschichten umfassen.
- 10 In einem zweiten Schritt wird auf diese langzeitstabile bio- und hämokompatible Beschichtung eine kurzzeitstabile, Arzneimittel eluierende Schicht aufgebracht. Dies geschieht mit Methoden, die aus dem Stand der Technik bekannt sind. Dazu wird beispielsweise in einem geeigneten Lösungsmittel ein bioabbaubares Polymer (Schichtpolymer), wie z.B. Poly- L-Milchsäure, Poly-D;L-Milchsäure-co-glycolid, Poly-
15 hydroxybutyrate, Polyphosphorester, Polyaminosäuren Zellulose, Hyaluronsäure, Stärke, Fibrin, Chitosan und viele andere mehr, als auch ein geeignetes Arzneimittel, beispielsweise zur Unterdrückung des Krankheitsbildes der späten Restenose, suspendiert oder gelöst.
- 20 Als medizinischer Wirkstoff werden hierbei vorzugsweise ein oder mehrere Arzneimittel eingebracht, die anticoagulatorisch, antiinflammatorisch, antimetabolisch, antimitotisch, antistenotisch, antithrombotisch, immunmodulatorisch, als Hemmer der Plättchenaktivierung, als Hemmer der Stoffwechselaktivität oder als Hemmer des Zellzyklus wirksam sind oder Zytostatika, signalblockierende
25 Nukleinsäuren oder Wachstumshormone umfassen.

Hierbei seien insbesondere Acetylsalicylsäure (ASS), Ticlopidin-HCl, Dipyridamol-ASS oder andere Antitrombotika; Mistelkraut, Nimustin-HCl, Melphalen, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan,

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

7

Treosulfan, Bendamustin-HCl, Thiotepa, Fluorauracil, Cytasabin, Methotroxat-Dinatrium, Aemcitabin-HCl, Mercaptopurin, Vinblastinsulfat, Vinoristinsulfat, Paclitaxel oder andere Zyostatika; Warfarin-Natrium, Phenprocoumon, Heparin-Calzium. Enoxaparin-Natrium, Reoiparin-Natrium, Heparin-Natrium, Dalteparin-Natrium, Nadroparin-Calcium, Tinzaparin-Natrium, Certoparin-Natrium, Natrium-pantosanpolysulfat oder andere Antikoagulantien; Bromelaine, Kamillenblauölextrakt, Weidenrindenextrakt, Schafgarbenkrautextrakt, Aescin, Chymotrypsin, Sarrapeptase, Pankreatin, Amikatinktur, Aluminiumacetat, Cholinstearat, Heparin-Natrium, Dimethyl-sulfoxid, Cuajacoliquid oder andere anitnflamatorische Mittel; Cortison, Diclophenac-Natrium, ASS, Phenylbutazon, Indometacin, Ibuprofen, Piroxicam, Mofebutazon, Preduison, Cytasabin, Dexamethason, Prednisolon, oder andere Glukokortikoide; Suramin; Staurosporin; Actinomycin D; Sirolimus oder Trapidil genannt.

Das medizinische Implantat wird anschließend in diese vorbereitete Lösung getaucht oder mit dieser Lösung besprüht. Anschließend wird das Lösungsmittel evaporiert. Dieser Vorgang läßt sich mehrmals wiederholen, wobei die Möglichkeit besteht, in verschiedenen übereinanderliegenden Schichten verschiedene Konzentrationen des gleichen Arzneimittel und/oder unterschiedliche Arzneimitteln einzubauen und/oder die gewünschten Wirkstoffe in unterschiedlich ausgebildeten örtlich verteilten Bereichen auf dem Implantat anzuordnen. Auch lassen sich durch die geeignete Wahl der Schichtpolymere verschieden schnell abbaubare Schichten aufbauen.

Das erfindungsgemäße Implantat, insbesondere ein Stent, besteht also aus einem Basisträgermaterial, wie z.B. medizinischer Edelstahl, Nitinol, Tantal oder anderen geeigneten Metallen oder Kunststoffen, das mit einer oder mehreren bio- und hämokompatiblen langzeitstabilen Beschichtungen überzogen ist, deren Lebensdauer im wesentlichen zumindest der Lebensdauer des Implantats entspricht. Auf

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

8

diese Beschichtung(en) folgen dann eine oder mehrere kurzzeitstabile bioabbaubare Beschichtungen oder Schichten, die nach erfolgter Implantation eines oder mehrere eingelagerte Medikamente freisetzen, um beispielsweise das hyperproliferative Geschehen, das zur Ausbildung der späten Restenose führt, medikamentös zu unterdrücken. Diese Schicht oder Schichten werden innerhalb
5 eines Zeitraums von einigen Tagen oder Wochen vollkommen abgebaut so dass die erste bio- und hämokompatible langzeitstabile Schicht zum Vorschein kommt. Dieser Schicht fällt dann die Aufgabe zu, eine optimale Überwachung von Endothelzellen zu gewährleisten sowie möglichst geringe immunologische, coagulatorische oder
10 thrombotische Antworten zu stimulieren. Je schneller und besser das Implantat von Endothel eingeschlossen wird, desto schneller und besser wird das Implantat vom Körper toleriert und in diesen integriert.

Das Implantat kann hierbei sowohl vollständig als auch nur bereichsweise mit der
15 bioabbaubaren Schicht oder Beschichtung versehen werden. So können beispielsweise bei einem Stent in einen zur umgebenden Gefäßwand gerichteten Beschichtungsbereich oder in ein entsprechendes Beschichtungssegment ein eine spätere Restenose inhibierendes Arzneimittel eingebracht werden, während die zum Lumen gerichtete Seite dieses Stents mit einem anderen spezifisch wirksamen
20 Arzneimittel versehen wird, das dort eine andere eventuell zu befürchtende Komplikation, wie beispielsweise eine Thrombose, verhindert. Der entstehende Stent besitzt dann eine langzeitstabile biokompatible Schicht, die einen Überzug aus einer kurzzeitstabilen, Arzneimittel eluierende Schicht aufweist. Diese wiederum umfaßt zwei verschieden ausgebildete Bereiche oder Segmente, die in verschiedene
25 Kompartimente eines Gefäßes, nämlich zur Gefäßwand und zum Gefäßlumen hin, gleichzeitig unterschiedlich wirksame Arzneimittel eluieren.

Eine weitere Variante der kontrollierten Arzneimittelfreisetzung durch bioabbaubare Schichten auf langzeitstabilen Schichten ist in der Beschichtung nur der der

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

9

Gefäßwand zugewandten Seite eines Stents mit einer bioabbaubaren Schicht zu sehen, in die zumindest ein ein Restenose verhinderndes Arzneimittel eingebracht wird. Dieses Arzneimittel kann bei einem Kontakt mit der umgebenden Gefäßwand in das umliegende Gewebe diffundieren und dort seine gewünschte Wirkung zeigen.

- 5 Die Seite, die zum Lumen des Gefäßes gerichtet ist, kann unbeschichtet bleiben, damit hier sofort die guten hämo- und biokompatiblen Eigenschaften der langzeitstabilen Schicht, wie sie beispielsweise insbesondere von DLC-Schichten bekannt sind, sofort zum tragen kommen.
- 10 Um eine bessere Anhaftung bzw. Integrität zwischen der langzeitstabilen Beschichtung und der bioabbaubaren Beschichtung zu erreichen, kann man zwischen diesen beiden Beschichtungen eine interkallierende Zwischenbeschichtung oder Zwischenschicht aufbringen, die dafür Sorge trägt, daß keine verfrühte mechanische Ablösung des bioabbaubaren Polymeres von der langzeitstabilen
- 15 Schicht erfolgt. Dies ist von besonderer Wichtigkeit bei mechanisch beanspruchten Implantaten, wie z.B. bei Stents oder bei solchen Schichten, die keine gute Adhäsion zueinander zeigen. So kann es beim Einsatz von carbonhaltigen Beschichtungen, wie zum Beispiel diamantartige Beschichtungen, die sehr gute lanzeit biokompatible Eigenschaften tragen, aber nur eine geringe Tendenz zur Bindung von anderen
- 20 Substanzen haben, bei der Aufbringung der bioabbaubaren Schicht zu Schwierigkeiten kommen, da nur geringe Wechselwirkungen zwischen den Schichten auftreten und so nur eine verminderte Anhaftung der beiden Schichten zueinander erfolgt.
- 25 Die haftvermittelnde Schicht kann die langzeitstabile Schicht mit der bioabbaubaren Schicht vorzugsweise über ionische, hydrophile oder hydrophobe Wechselwirkungen oder über kovalente Bindungen gut miteinander verbinden. Hierbei können beispielsweise benachbarte Beschichtungen oder Schichten mit ionisch miteinander wechselwirkenden Polykationen bzw. Polyanionen aufgebracht werden.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

10

Als Zwischenschicht oder Zwischenbeschichtung kann jedoch auch eine photochemisch kovalent vernetzende Substanz aufgebracht und durch Bestrahlung mit einer elektromagnetischen Strahlung geeigneter Wellenlänge aktiviert oder vernetzt werden. Als hierfür besonders gut geeignete photoaktive Substanz sei
5 beispielsweise 3-Trifluormethyl-3-(m-isothiocyano-phenyl)-diazinin (TRIMID) genannt.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von mehreren bevorzugten speziellen Ausführungsbeispielen näher erläutert.

10

I.

Das erste Ausführungsbeispiel betrifft die erfindungsgemäße Herstellung eines
15 Stents mit:

- einer vollständigen, langzeitstabilen, bio- und hämokompatiblen ersten Polymerbeschichtung und
- einer auf dieser ersten Polymerbeschichtung aufgebrachten, vollständigen, kurzzeitstabilen resorbierbaren zweiten Polymerbeschichtung mit zumindest
20 einem eingebrachten medizinischen Wirkstoff oder Arzneimittel.

Ein aus Edelstahl 316 L bestehender Stent wird zunächst auf herkömmliche Art Weise mittels eines bekannten plasmachemischen Verfahrens der oben genannten Art, wie z.B. eine plasmagestützte chemische Gasphasenabscheidung (plasma-enhanced-chemical-vapor-deposition oder kurz PECVD), mit einer Kohlenstoff-
25 beschichtung oder Plasmapolymerschichtung versehen, die wegen ihrer diamantähnlichen Eigenschaften üblicherweise auch einfach kurz als DLC-Schicht (DLC = diamond-like-coating) bezeichnet wird und, wie bereits erwähnt, nicht nur als

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

11

Schutzschicht gegenüber freiverdenden Metallionen dient sondern auch über die gewünschten guten bio- und hämokompatiblen Eigenschaften verfügt..

Der so vorbehandelte plasmapolymerbeschichtete Stent wird anschließend kurz in
5 eine Lösung aus Poly-D,L-Milchsäure-co-glycolid (Boehringer Mannheim Resomer
RG 503 H) in Azeton getaucht, die in gelöster oder suspendierter Form auch eines
oder mehrere der oben bereits genannten Arzneimittel enthält.

Suramin, ein Wachstumsantagonist, der die Zellproliferation hemmt, wird hierbei
10 beispielsweise mit einer gewünschten Konzentration in einer 10 %-igen Poly-D,L-
Milchsäure-co-glycolid /Azeton-Lösung gelöst oder suspendiert. In gleicher Weise
können auch andere Wachstumsinhibitoren, wie z.B. Glukokortikoide, wie
Dexamethason und Prednisolon, Hemmer der Stoffwechselaktivität und des
Zellzyklus, wie Staurosporin und Actinomycin D, andere Stoffe, wie Trapidil oder anti-
15 sense Nukleinsäuren in die bioabbaubare Schicht aufgebracht werden. Durch Art
und Zusammensetzung der Schicht kann die Kinetik der Abgabe der Wirkstoffe
festgelegt werden. So lassen sich je nach Applikationstyp schnell oder langsam
abbaubare Schichten auf den mit Kohlenstoff beschichteten Stent aufbringen. So
lässt sich zeigen, dass Dexamethason und Prednisolon auf adulte menschliche
20 Endothelzellen keinen antimigratorischen oder antiproliferativen Einfluss haben. Das
Überwachsen der Stentoberfläche wird nicht gehemmt. Es ist bekannt, dass
Glukokortikoide und Dexamethason Migration und Proliferation von glatten,
Muskelzellen hemmen und die Restenoserate günstig beeinflussen. Die durch
aktivierte Plättchen und Leukozyten provozierte Migration und Proliferation von
25 glatten Muskelzellen konnte durch Zugabe von Trapidil sehr stark gehemmt werden.
Durch Zugabe spezifischer anti-sense cDNA, komplementär gegen mRNA des
Platelet-Derived-Growth-Factor-Rezeptor (PDGF-R) kann die Expression des
PDGF-R durch glatte Muskelzellen herabgesetzt werden. Staurosporin und

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

12

Actinomycin D setzen die Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen herab, haben jedoch auch ähnliche Einflüsse auf Endothelzellen.

Der Stent wird nun anschließend herausgenommen und an der Luft getrocknet.
5 Dieser Vorgang kann je nach Bedarf mehrmals wiederholt werden, bis der Stent mit einer genügend starken bioabbaubaren Polymerbeschichtung versehen ist, deren Dicke im Mikrometerbereich liegt und in der das Arzneimittel mit der gewünschten Gesamtkonzentration enthalten ist. Nach dem letzten Beschichtungsvorgang wird der Stent zunächst bei Raumtemperatur (RT) getrocknet und anschließend unter
10 Vakuum nachgetrocknet, um überschüssiges Azeton weitestmöglich zu entfernen.

Durch die beschriebene Vorgehensweise erhält man einen Stent, der vollständig mit einer langzeitstabilen ersten Polymerbeschichtung versehen ist, auf die eine zweite vollständige Schicht aus einem bioabbaubaren Polymer mit zumindest einem
15 eingebetteten Arzneimittel aufgebracht ist, das nach erfolgter Implantation infolge des biologischen Abbaus des sie umgebenden Polymeren über einen gewünschten Zeitraum aus der Schicht eluiert. Nach dem biologischen Abbau der äußeren Polymerbeschichtung verbleibt schließlich die langzeitstabile untere Polymerbeschichtung die nicht nur den gewünschten zuverlässigen Schutz gegen
20 die Freisetzung von Metallionen und die damit verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen bietet sondern auch die erwünschten guten bio- und hämokompatiblen Eigenschaften zeigt.

25

II.

Das zweite Ausführungsbeispiel betrifft die erfindungsgemäße Herstellung eines Stents mit:

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

13

- einer vollständigen, langzeitstabilen, bio- und hämokompatiblen ersten Polymerbeschichtung;
- einer vollständigen, interkallierenden ionisch haftvermittelnde Zwischenschicht; und
- 5 - einer auf der Zwischenschicht aufgetragenen, vollständigen, kurzzeitstabilen, resorbierbaren zweiten Polymerbeschichtung mit zumindest einem eingebrachten medizinischen Wirkstoff oder Arzneimittel.

Wie auch bereits bei dem ersten Ausführungsbeispiel wird ein aus Edelstahl 316 L bestehender Stent zunächst wiederum mittels eines herkömmlichen plasmachemischen Verfahrens auf bekannte Art und Weise vollständig mit einer Kohlenstoffschicht oder DLC-Schicht versehen.

Der so vorbehandelte Stent wird nun zum Aufbringen einer ionischen Haftvermittlungsschicht für 30 min. bei Raumtemperatur in eine Lösung aus 100 µg/ml Polyethylenimin in PBS [Phosphate-Buffer-Saline: 5 mMol NaH_2PO_4 + 100 mMol NaCl, pH 7,4] inkubiert. Anschließend wird der Stent 3 x mit PBS gewaschen und einmal mit Wasser nachgewaschen bevor er bei Raumtemperatur (RT) getrocknet wird.

20

Danach wird der Stent, der jetzt vollständig mit dem ionischen Haftvermittler Polyethylenimin überzogen ist, kurz in eine Lösung aus Poly-D,L-Milchsäure-co-glycolid in Azeton getaucht, die eines oder mehrere der oben genannten Arzneimittel in gelöster oder suspendierter Form enthält. Der Stent wird nun herausgenommen und an der Luft getrocknet. Dieser Vorgang kann mehrmals wiederholt werden, bis der Stent mit einer genügend starken bioabbaubaren Schicht versehen ist, in der das Arzneimittel mit der gewünschten Gesamtkonzentration enthalten ist. Nach dem letzten Beschichtungsvorgang wird der Stent bei 25 Raumtemperatur (RT) getrocknet und anschließend unter Vakuum nachgetrocknet.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

14

Man erhält so einen Stent, der mit einer langzeitstabilen, vollständigen bio- und hämokompatiblen ersten Polymerbeschichtung versehen ist, die eine zweite vollständige Beschichtung aus einem bioabbaubaren Polymer trägt, in der
5 zumindest ein Arzneimittel eingebettet ist. Diese zweite Beschichtung ist über eine ionische Wechselwirkung mit der kationischen Haftvermittlungs-Polyethylenimin-Zwischenschicht an die langzeitstabile Beschichtung gebunden. In den vorliegenden Fall ist ein kationischer Haftvermittler von Vorteil, da die bioabbaubare Schicht ein Polyanion ist und von der oppositionellen Ladung des kationischen Haftvermittlers
10 gut gebunden wird.

Es lassen sich natürlich auch noch andere gut haftende Verbindungen zwischen langzeitstabiler Beschicht sowie bioabbaubare Arzneimittel beinhaltender Schicht vorstellen. So kann man diese Schichten kovalente miteinander verbinden, so z.B.
15 über kovalente Crosslinker wie z.B. photoaktive Crosslinker, die bei Bestrahlung reaktive Gruppen generieren, die eine kovalente Bindung zwischen langzeit stabiler Schicht und bioabbaubarem Polymer herstellen. Diese Haftvermittlungen sind aber weniger bevorzugt, da es bei diesen Verbindungen zu kovalenten Modifikationen der langzeitstabilen biokompatiblen Schicht führt und somit die Eigenschaft dieser
20 Schicht verändern werden kann, was zu einer Beeinträchtigung ihres biokompatiblen Verhaltens führen kann. Bei den ionisch gebundenen Haftvermittlern ist dies nicht zu befürchten, da diese haftvermittelnde Schicht ebenso mit der Zeit von der langzeitstabilen Oberfläche eluiert und keine Rückstände hinterläßt, was die biokompatiblen Eigenschaften der langzeit stabilen Schicht beeinflussen könnte.

25

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

15

III.

Das dritte Ausführungsbeispiel betrifft die erfindungsgemäße Herstellung eines Stents mit:

- 5 - einer vollständigen, langzeitstabilen, bio- und hämokompatiblen ersten Polymerbeschichtung und
- einer kurzzeitstabilen resorbierbaren zweiten Polymerbeschichtung mit zumindest einem eingebrachten medizinischen Wirkstoff oder Arzneimittel, die jedoch lediglich auf der der Gefäßseite zugewandten Seite des Stents
- 10 aufgebracht wird.

Ein aus Edelstahl 316 L bestehender Stent wird zunächst wiederum mittels eines herkömmlichen plasmachemischen Verfahrens der oben genannten Art auf bekannte Art und Weise mit einer vollständigen Kohlenstoffbeschichtung (DLC-

15 Beschichtung) versehen.

Anschließend wird in das Lumen des Stentes ein Ballon eingeführt (PCTA-Katheter), der mit einem geringen Druck beaufschlagt wird, so daß sich die Ballonwände an die Innenseite des Stents drücken, wobei aber keine weitere Verformung des Stents

20 stattfindet. Anschließend wird der Stent kurz in eine Lösung aus Poly-D,L-Milchsäure-co-glycolid in Azeton getaucht, die eines oder mehrere der oben genannten antistenotisch wirksamen Arzneimittel in gelöster oder suspendierter Form enthält, wobei der Stent auf seiner nicht mit dem Ballon in Kontakt stehenden Außenseite entsprechend beschichtet wird. Der Stent wird nun herausgenommen

25 und an der Luft getrocknet. Dieser Vorgang kann mehrmals wiederholt werden, bis der Stent mit einer genügend starken bioabbaubaren Schicht versehen ist, in der das eingebrachte Arzneimittel in der gewünschten Gesamtkonzentration enthalten ist. Nach dem letzten Beschichtungsvorgang wird der Stent bei Raumtemperatur (RT)

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

16

getrocknet, der Druck aus dem Ballonkatheter entlassen und der Ballon entfernt. Anschließend wird der Stent im Vakuum nachgetrocknet.

Man erhält so einen Stent mit zwei unterschiedlich beschichteten Seiten; eine zum Lumen des Stentes gerichtete Innenseite, die lediglich mit einer langzeitstabilen bio- und hämokompatiblen Beschichtung versehen ist, und eine zur Gefäßwand gerichtete Außenseite, die zusätzlich zur dieser unteren langzeitstabilen bio- und hämokompatiblen Beschichtung mit einer zweiten bioabbaubaren Polymerbeschichtung versehen ist, in das zumindest ein antisthenotisch wirksames Arzneimittel eingebettet ist.

IV.

15

Das vierte Ausführungsbeispiel betrifft schließlich die erfindungsgemäße Herstellung eines Stents mit:

- einer vollständigen, langzeitstabilen, bio- und hämokompatiblen ersten Polymerbeschichtung und
- einer vollständigen kurzzeitstabilen resorbierbaren zweiten Polymerbeschichtung, wobei auf die Außenseite des Stents zumindest ein antisthenotisch und auf die Innenseite des Stents zumindest ein antithrombotisch wirksames Arzneimittel in die Polymerbeschichtung eingebracht wird.

Ein aus Edelstahl 316 L bestehender Stent wird zunächst wiederum auf herkömmliche Art und Weise mittels eines geeigneten plasmatechnischen Verfahrens vollständig mit einer Kohlenstoffschicht (DLC) beschichtet.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

17

Anschließend wird in das Lumen des Stentes ein Ballon eingeführt (PCTA-Katheter), der mit einem geringen Druck beaufschlagt wird, so daß sich die Ballonwände an die Innenseite des Stentes drücken, aber keine weitere Verformung des Stents stattfindet. Nun wird der Stent kurz in eine Lösung aus Poly-D;L-Milchsäure-co-glycolid in Azeton getaucht, die in gelöster oder suspenderter Form zumindest ein antisthenotisch wirksames erstes Arzneimittel enthält. Der Stent wird anschließend herausgenommen und an der Luft getrocknet. Dieser Vorgang kann mehrmals wiederholt werden, bis die Außenseite des Stents mit einer genügend starken, bioabbaubaren Beschichtung versehen ist, in der das zumindest eine antisthenotisch wirksame erste Arzneimittel mit der gewünschten Gesamtkonzentration enthalten ist. Nach dem letzten Beschichtungsvorgang wird der Stent bei Raumtemperatur (RT) getrocknet, der Druck aus dem Ballonkatheter entlassen und der Ballon entfernt.

15 Anschließend wird ein Ballon, der in der Mitte ein Lumen enthält, das nach einer Druckbeaufschlagung etwas kleiner ist, als der Querschnitt des Stents, mit Druck beaufschlagt. Nun wird der Stent in den Ballon eingeführt, so daß das Ballonlumen die Außenseite des Stents bedeckt. Anschließend wird der Stent kurz in eine Lösung aus Poly-D;L-Milchsäure-co-glycolid in Azeton getaucht, die in gelöster oder
20 suspenderter Form zumindest ein Antithrombotika der oben genannten Art enthält. Der Stent wird herausgenommen und an der Luft getrocknet. Dieser Vorgang kann mehrmals wiederholt werden, bis der Stent auf seiner Innenseite mit einer genügend starken bioabbaubaren Beschichtung versehen ist, in der das zumindest eine antithrombotisch wirksame zweite Arzneimittel in der gewünschten Gesamt-
25 konzentration enthalten ist. Nach dem letzten Beschichtungsvorgang wird der Stent bei Raumtemperatur (RT) getrocknet, der Druck aus dem Ballon entlassen und der Ballon entfernt. Anschließend wird der Stent im Vakuum nachgetrocknet.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

18

Man erhält so einen Stent, mit zwei unterschiedlich beschichteten Seiten A und B: einer Außenseite, die im späteren Implantat der Gefäßseite zugewandt ist, in der zumindest ein antistenotisch wirksames erstes Arzneimittel in einer bioabbaubaren Schicht eingebettet ist und einer Innenseite, die im späteren Implantat der luminalen Seite des Gefäßes zugewandt ist, in der zumindest ein antithrombotisch wirksames zweites Arzneimittel in einer bioabbaubaren Schicht eingebettet ist. Der Stent wird damit in die Lage versetzt, nach erfolgter Implantation gleichzeitig zumindest zwei spezifisch wirksame unterschiedliche Arzneimittel zu eluieren, die an räumlich voneinander getrennten Stellen gezielt ihre Wirkung entfalten.

10

Im vorliegenden Ausführungsbeispiel werden die Außen- und Innenseite des Stents mit der gleichen bioabbaubaren Polymerschicht versehen, in die lediglich jeweils zumindest ein seitenspezifischer medizinischer Wirkstoff eingebettet wird. Die Polymerschicht wird daher nach erfolgter Implantation auf der Außen- und Innenseite des Stents mit gleicher Geschwindigkeit abgebaut, so dass die darin jeweils enthaltenen unterschiedlichen seitenspezifischen Wirkstoffe einheitlich schnell freigesetzt werden. Durch Verwendung geeigneter bioabbaubarer Polymere mit unterschiedlichen Abbaugeschwindigkeiten kann die Abbauphase der Polymerschicht hierbei aber auch gezielt so eingestellt werden, dass der oder die darin jeweils enthaltenen medizinischen Wirkstoffe je nach Bedarf auf der Außen- bzw. Innenseite des Stents unterschiedlich schnell freigesetzt werden.

20

Die beschriebenen Ausführungsbeispiele betreffen die erfindungsgemäße Herstellung unterschiedlich ausgebildeter Stents für unterschiedliche Anwendungszwecke. Es ist jedoch offensichtlich, dass diese Darstellung nur beispielhaft ist und dass die erfindungsgemäßen Prinzipien nicht nur auf die Herstellung von Stents beschränkt sind, sondern bei allen medizinischen Implantaten, wie z.B. Knochenimplantate, nutzbringend angewandt werden können.

25

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

19

Für ein erfindungsgemäßes orthopädisches Knochenimplantat lässt sich beispielsweise zeigen, dass Osteoblasten auf der mit einer bioabbaubaren Polymerschicht versehenen Oberfläche besser initial anhaften (attachment), die Zellausbreitung vollständig ist und eine raschere Bedeckung des Implantats mit
5 einem vollständigen Zelloberlayer stattfindet. Darüber hinaus ist die Anhaftung von Keimen auf der Oberfläche reduziert. Zusätzlich können einerseits antibiotische und andererseits die Knochenneubildung fördernde Wirkstoffe, die aus dieser resorbierbaren Polymerschicht freigesetzt werden, günstige Wirkungen in vitro aufweisen. Es lässt sich zeigen, dass freigesetztes bakterienspezifisches
10 Antibiotikum, wie Ciprofloxacin, die frühe Keimbesiedlung mit typischen Erregern weitestgehend verhindert und keine Biofilmbildung erfolgt. Durch Freisetzung von Osteoblasten-spezifischen Wachstumsförderern wird die Neubildung von extrazellulärer Matrix und früher Ereignisse der Neubildung von Knochen gesteigert und früher erreicht. Durch das Auflösen der resorbierbaren Schicht wird die günstige
15 Wirkung erzielt, daß eine feste, starre Verbindung des neu anwachsenden Knochens erst nach und nach stattfindet.

Ergänzend sei auch noch darauf hingewiesen, dass die beschriebenen Ausführungsbeispiele gegebenenfalls auch entsprechend modifiziert oder ergänzt
20 werden können. So können insbesondere auch einzelne Ausführungsbeispiele miteinander kombiniert werden.

25

30

35

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

20

Patentansprüche

- 1.) Medizinisches Implantat mit einer langzeitstabilen Beschichtung,
5 **gekennzeichnet durch**
eine auf die langzeitstabile Beschichtung aufgebrachte bioabbaubare
Beschichtung mit zumindest einem medizinischen Wirkstoff.
- 2.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 1,
10 **dadurch gekennzeichnet,**
dass die Oberfläche des medizinischen Implantats vollständig mit der langzeit-
stabilen Beschichtung beschichtet ist.
- 3.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 1 oder 2,
15 **dadurch gekennzeichnet,**
dass die langzeitstabile Beschichtung eine kohlenstoffhaltige Beschichtung
umfasst.
- 4.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 3,
20 **dadurch gekennzeichnet,**
dass die kohlenstoffhaltige Beschichtung eine Plasmapolymerschicht
umfasst.
- 5.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 4,
25 **dadurch gekennzeichnet,**
dass die Plasmapolymerschicht unterschiedlich ausgebildete Polymer-
bereiche umfasst, die auf der Oberfläche des medizinischen Implantats örtlich
verteilt angeordnet sind und/oder übereinanderliegende unterschiedliche
Polymerschichten umfassen.

30

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

21

6.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 4 oder 5,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Plasmapolymerschichtung ein Polymerisat aus einem Alkan, einem Alken, einem Alkin, einem Halogenkohlenwasserstoff, einem siliziumhaltigen Kohlenwasserstoff oder einem stickstoffhaltigen Kohlenwasserstoff oder ein Copolymerisat aus genannten Kohlenwasserstoffen umfasst.

7.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 6,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Polymerisat oder Copolymerisat polymerisiertes Methan, Ethan, Propan, Butan, Hexan, Heptan, Acetylen, Tetrafluorethylen, Hexafluorethan und/oder Perfluorpropylen umfasst.

8.) Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass die bioabbaubare Beschichtung Bereiche mit unterschiedlichen biologischen Abbaugeschwindigkeiten und/oder unterschiedlichen medizinischen Wirkstoffen und/oder unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen umfasst, wobei diese Bereiche örtlich verteilt auf der Oberfläche des medizinischen Implantats angeordnet sind und/oder mehrere entsprechend ausgebildete übereinanderliegende Schichten umfassen.

9.) Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass die bioabbaubare Beschichtung eine Polymerbeschichtung mit zumindest einem Polymer aus der folgenden Gruppe umfasst: Stärke, Fibrin, Chitosan, Hyaluronsäure, Poly-L-Milchsäure, Poly-D,L-Milchsäure, Poly-D,L-Lactid-coglycolide, Poly-hydroxybutyrate, Polyphosphorester und Polyaminosäuren Zellulose.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

22

10.) Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass der zumindest eine medizinische Wirkstoff anticoagulatorisch, anti-
5 Inflamatorisch, antimetabolitisch, antimitotisch, antistenotisch, antithrombotisch,
Immunmodulatorisch, als Hemmer der Plättchenaktivierung, als Hemmer der
Stoffwechselaktivität oder als Hemmer des Zellzyklus wirksam ist und/oder
Zytostatika, signalblockierende Nukleinsäuren oder Wachstumshormone
umfasst.

10

11.) Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass der zumindest eine medizinische Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS),
Triclopidin-HCl, Dipyridamol-ASS oder andere Anti-thrombotika; Mistelkraut,
15 Nimustin-HCl, Melphalen, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid,
Tofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Treosulfan, Bendamustin-HCl, Thiotepa,
Fluorauracil, Cytasabin, Methotrexat-Dinatrium, Aemcitabin-HCl, Mercaptopurin,
Vinblastinsulfat, Vinorelbinsulfat, Paclitaxel oder andere Zytostatika; Warfarin-
Natrium, Phenprocoumon, Heparin-Calcium. Enoxaparin-Natrium, Reoiparin-
20 Natrium, Heparin-Natrium, Dalteparin-Natrium, Nadroparin-Calcium, Tinzaparin-
Natrium, Certoparin-Natrium, Natriumpentosanpolysulfat oder andere
Antikoagulantien; Bromelain, Kamillenblauölextrakt, Weidenrindenextrakt,
Schafgarbenkrautextrakt, Aescin, Chymotrypsin, Serrapeptase, Pankreatin,
Amikantinktur, Aluminiumacetat, Cholinsteat, Heparin-Natrium, Dimethyl-
25 sulfoxid, Cuajacolloid oder andere antiinflammatorische Mittel; Cortison,
Diclophenac-Natrium, ASS, Phenylbutazon, Indometacin, Ibuprofen, Piroxicam,
Mofebutazon, Prednison Cytasabin, Dexamethason, Prednisolon, oder andere
Glukokortikoide; Suramin; Staurosporin; Actinomycin D; Sirolimus oder Trepidil
umfasst.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

23

- 12.) Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
gekennzeichnet durch
eine zwischen der langzeitstabilen Beschichtung und der bioabbaubaren
5 Beschichtung aufgebrauchte Zwischenbeschichtung.
- 13.) Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass benachbarte Beschichtungen oder Schichten über ionische, hydrophile,
10 hydrophobe oder kovalente Wechselwirkungen miteinander verbunden sind.
- 14.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass benachbarte Beschichtungen oder Schichten ionisch miteinander wechsel-
15 wirkende Polyanionen bzw. Polykationen umfassen.
- 15.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet,
dass zumindest eine Beschichtung oder Schicht eine photochemisch kovalent
20 vernetzende Substanz umfasst.
- 16.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 15,
dadurch gekennzeichnet,
dass die photochemische Substanz 3-Trifluormethyl-3-(m-isothiocyano-phenyl)-
25 diazinin (TRIMID) umfasst.
- 17.) Medizinisches Implantat nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Implantat ein orthopädisches Knochenimplantat oder ein Stent ist.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

24

18.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 17,

dadurch gekennzeichnet,

5 dass der Stent vollständig mit einer zumindest einen antisthenotisch wirksamen medizinischen Wirkstoff umfassenden bioabbaubaren Beschichtung versehen ist.

19.) Medizinisches Implantat nach Anspruch 17,

10 **dadurch gekennzeichnet,**

dass der Stent auf seiner Außenseite eine bioabbaubare Beschichtung mit zumindest einem antisthenotisch wirksamen medizinischen Wirkstoff und/oder auf seiner Innenseite eine bioabbaubare Beschichtung mit zumindest einem antithrombotisch wirksamen medizinischen Wirkstoff umfasst.

15 20.) Verfahren zur Herstellung eines medizinischen Implantats nach einem der vorhergehenden Ansprüche durch:

- Bereitstellung eines medizinischen Implantats und
- Aufbringung einer langzeitstabilen Beschichtung auf dieses medizinische
- 20 Implantat,

gekennzeichnet durch

- Aufbringung einer zumindest einen medizinischen Wirkstoff umfassenden bioabbaubaren Beschichtung auf die langzeitstabile Beschichtung.

25 21.) Verfahren nach Anspruch 20,

dadurch gekennzeichnet,

dass das medizinische Implantat vollständig mit der langzeitstabilen Beschichtung beschichtet wird.

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

25

22.) Verfahren nach Anspruch 20 oder 21,

dadurch gekennzeichnet,

dass als langzeitstabile Beschichtung eine kohlenstoffhaltige Beschichtung aufgebracht wird.

5

23.) Verfahren nach Anspruch 22,

dadurch gekennzeichnet,

dass die kohlenstoffhaltige Beschichtung durch ein Plasmapolymerisationsverfahren aufgebracht wird.

10

24.) Verfahren nach Anspruch 23,

dadurch gekennzeichnet,

dass durch das Plasmapolymerisationsverfahren eine Plasmapolymerbeschichtung mit unterschiedlich ausgebildeten Polymerbereichen aufgebracht wird, die auf der Oberfläche des medizinischen Implantats örtlich verteilt angeordnet sind und/oder übereinanderliegende unterschiedliche Polymer-schichten umfassen.

15

25.) Verfahren nach Anspruch 23 oder 24,

dadurch gekennzeichnet,

dass durch das Plasmapolymerisationsverfahren ein Polymerisat aus einem Alkan, einem Alken, einem Alkin, einem Halogenkohlenwasserstoff, einem siliziumhaltigen Kohlenwasserstoff oder einem stickstoffhaltigen Kohlenwasserstoff oder ein Copolymerisat aus genannten Kohlenwasserstoffen auf das medizinische Implantat aufgebracht wird.

20

25

26.) Verfahren nach Anspruch 25,

dadurch gekennzeichnet,

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

26

dass als Ausgangsmomere für die Polymerisation oder Copolymerisation Methan, Ethan, Propan, Butan, Hexan, Heptan, Acetylen, Tetrafluorethylen, Hexafluorethan und/oder Perfluorpropylen verwendet werden.

5 27.) Verfahren nach Anspruch 25 oder 26,

dadurch gekennzeichnet,

dass bei dem Plasmapolymersationsverfahren eine Mischung aus zumindest einem der genannten Kohlenwasserstoffe mit zumindest einem Trägergas eingesetzt wird.

10

28.) Verfahren nach Anspruch 27,

dadurch gekennzeichnet,

dass als Trägergas ein Edelgas verwendet wird.

15 29.) Verfahren nach Anspruch 28,

dadurch gekennzeichnet,

dass als Edelgas Argon und/oder Helium verwendet wird.

30.) Verfahren nach einem der Ansprüche 20 - 29,

20 **dadurch gekennzeichnet,**

dass eine bioabbaubare Beschichtung mit unterschiedlich ausgebildeten Bereichen aufgebracht wird, die durch unterschiedliche biologische Abbaugeschwindigkeiten und/oder unterschiedliche medizinische Wirkstoffe und/oder Wirkstoffkonzentrationen gekennzeichnet sind und örtlich verteilt auf
25 der Oberfläche des medizinischen Implantats und/oder in entsprechend ausgebildeten übereinanderliegenden Schichten aufgebracht werden.

31.) Verfahren nach einem der Ansprüche 20 - 30,

dadurch gekennzeichnet,

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

27

dass als bioabbaubare Beschichtung eine Polymerbeschichtung mit Poly-L-Milchsäure, Poly-D;L-Milchsäure, Poly-D,L-Lactid-co-glycolide, Poly-hydroxybutyrate, Polyphosphorester, Polyaminosäuren Zellulose, Hyaluronsäure, Stärke, Fibrin und/oder Chitosan aufgebracht wird.

5

32.) Verfahren nach einem der Ansprüche 20 - 31,

dadurch gekennzeichnet,

dass in die bioabbaubare Beschichtung zumindest ein medizinischer Wirkstoff eingebracht wird, der anticoagulatorisch, antiinflammatorisch, antimetabolitisch, antimitotisch, antistenotisch, antithrombotisch, immunmodulatorisch, als Hemmer der Plättchenaktivierung, als Hemmer der Stoffwechselaktivität oder als Hemmer des Zellzyklus wirksam ist oder Zytostatika, signalblockierende Nukleinsäuren oder Wachstumshormone umfasst.

10

33.) Verfahren nach Anspruch 32,

dadurch gekennzeichnet,

15

dass als medizinischer Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS), Ticlopidin-HCl, Dipyridamol-ASS oder andere Antitrombotika; Mistelkraut, Nimustin-HCl, Melphalen, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Treosulfan, Bendamustin-HCl, Thiotepa, Fluorauracil, Cytasabin, Methotroxat-Dinatrium, Aemcitabin-HCl, Mercaptopurin, Vinblastinsulfat, Vinorelbinsulfat, Paclitaxel oder andere Zytostatika; Warfarin-Natrium, Phenprocoumon, Heparin-Calcium, Enoxaparin-Natrium, Reoiparin-Natrium, Heparin-Natrium, Dalteparin-Natrium, Nadroparin-Calcium, Tinzaparin-Natrium, Certoparin-Natrium, Natriumpantosanolpolysulfat oder andere Antikoagulantien; Bromelaine, Kamillenblauölextrakt, Weidenrindenextrakt, Schafgarbenkrautextrakt, Aescin, Chymotrypsin, Sarrapeptase, Pankreatin, Arnikatinktur, Aluminiumacetat, Cholinstearat, Heparin-Natrium, Dimethylsulfoxid, Cuajacoliquid oder andere antinflammatorische Mittel; Cortison,

20

25

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

28

Diclophenac-Natrium, ASS, Phenylbutazon, Indometacin, Ibuprofen, Piroxicam, Mofebutazon, Preduison, Cytasabin, Dexamethason, Prednisolon, oder andere Glukokortikoide; Suramin; Staurosporin; Actinomycin D; Sirolimus oder Trapidil in die bioabbaubare Beschichtung eingebracht wird.

5

34.) Verfahren nach einem der Ansprüche 20- 33,

dadurch gekennzeichnet,

dass auf die langzeitstabile Beschichtung vor der Aufbringung der bioabbaubaren Beschichtung zunächst eine Zwischenbeschichtung aufgebracht wird.

10

35.) Verfahren nach einem der Ansprüche 20 – 34,

dadurch gekennzeichnet,

dass benachbarte Beschichtungen oder Schichten über ionische, hydrophile, hydrophobe oder kovalente Wechselwirkungen miteinander verbunden werden.

15

36.) Verfahren nach Anspruch 35,

dadurch gekennzeichnet,

dass benachbarte Beschichtungen oder Schichten mit ionisch miteinander wechselwirkenden Polyanionen bzw. Polykationen aufgebracht werden.

20

37.) Verfahren nach Anspruch 35,

dadurch gekennzeichnet,

dass als Beschichtung oder Schicht eine photochemisch kovalent vernetzende Substanz aufgebracht und durch Bestrahlung mit einer elektromagnetischen Strahlung geeigneter Wellenlänge aktiviert wird.

25

38.) Verfahren nach Anspruch 37,

dadurch gekennzeichnet,

WO 02/080996

PCT/EP01/03785

29

dass als photoaktive Substanz 3-Trifluormethyl-3-(m-isothiocyano-phenyl)-diazinin (TRIMID) verwendet wird.

39.) Verfahren nach einem der Ansprüche 20 – 38,

5 **dadurch gekennzeichnet,**

dass als medizinisches Implantat ein orthopädisches Knochenimplantat oder ein Stent verwendet wird.

40.) Verfahren nach Anspruch 39,

10 **dadurch gekennzeichnet,**

dass der Stent vollständig mit einer zumindest einen antisthenotisch wirksamen medizinischen Wirkstoff umfassenden bioabbaubaren Beschichtung beschichtet wird.

15 41.) Verfahren nach Anspruch 39,

dadurch gekennzeichnet,

dass auf die Außenseite des Stents eine bioabbaubare Beschichtung mit zumindest einem antisthenotisch wirksamen medizinischen Wirkstoff und/oder auf die Innenseite des Stents eine bioabbaubare Beschichtung mit zumindest einem antithrombotisch wirksamen medizinischen Wirkstoff aufgebracht wird.

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/03785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L31/08 A61L31/16 A61L27/30 A61L27/54 A61L33/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 00 10622 A (COOK INC) 2 March 2000 (2000-03-02)</p> <p>page 4, line 5 - line 16 page 5, line 7 - line 23 page 6, line 27 - page 8, line 4 page 11, line 3 - line 15 page 11, line 29 - page 15, line 23 page 16, line 20 - page 17, line 2 page 17, line 28 - page 18, line 25 page 21, line 28 - page 22, line 30 claims</p> <p style="text-align: center;">-- -/--</p>	<p>1,2, 8-11,17, 20, 31-33,39</p>

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

4 December 2001

Date of mailing of the International search report

20/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cousins-Van Steen, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/03785

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 64085 A (HERBST FRANZ ;KALATCHEV ALEXEI (DE)) 16 December 1999 (1999-12-16) page 5, line 27 -page 6, line 27 page 8, line 9 -page 9, line 17 claims; examples	1-18, 20-40
Y	WO 99 56663 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC) 11 November 1999 (1999-11-11) page 6, line 15 - line 26 page 7, line 30 -page 9, line 13 page 9, line 27 -page 10, line 24 page 10, line 25 -page 11, line 10 page 13, line 14 -page 14, line 21 claims	1-18, 20-40
A	US 5 163 958 A (PINCHUK LEONARD) 17 November 1992 (1992-11-17)	
A	EP 0 302 717 A (ION TECH LTD) 8 February 1989 (1989-02-08) the whole document	1,17,39
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 15 September 2000 (2000-09-15) GUTENSOHN K ET AL: "In vitro analyses of diamond-like carbon coated stents: Reduction of metal ion release, platelet activation, and thrombogenicity." Database accession no. PREV200000421005 XP002184704 abstract & THROMBOSIS RESEARCH, vol. 99, no. 6, 15 September 2000 (2000-09-15), pages 577-585, ISSN: 0049-3848	
A	WO 98 33948 A (BEKAERT SA NV) 6 August 1998 (1998-08-06)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03785

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0010622	A	02-03-2000	AU 5686499 A EP 1105169 A1 WO 0010622 A1 US 6299604 B1	14-03-2000 13-06-2001 02-03-2000 09-10-2001
WO 9964085	A	16-12-1999	AU 1877799 A WO 9964085 A1 EP 1087799 A1	30-12-1999 16-12-1999 04-04-2001
WO 9956663	A	11-11-1999	EP 1076534 A2 WO 9956663 A2	21-02-2001 11-11-1999
US 5163958	A	17-11-1992	NONE	
EP 0302717	A	08-02-1989	EP 0302717 A1 JP 1284243 A	08-02-1989 15-11-1989
WO 9833948	A	06-08-1998	EP 0856592 A1 WO 9833948 A1 EP 0963455 A1 JP 2001509841 T US 6228471 B1	05-08-1998 06-08-1998 15-12-1999 24-07-2001 08-05-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT		In ationales Aktenzeichen PCT/EP 01/03785
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61L31/08 A61L31/16 A61L27/30 A61L27/54 A61L33/02		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61L		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 10622 A (COOK INC) 2. März 2000 (2000-03-02) Seite 4, Zeile 5 - Zeile 16 Seite 5, Zeile 7 - Zeile 23 Seite 6, Zeile 27 - Seite 8, Zeile 4 Seite 11, Zeile 3 - Zeile 15 Seite 11, Zeile 29 - Seite 15, Zeile 23 Seite 16, Zeile 20 - Seite 17, Zeile 2 Seite 17, Zeile 28 - Seite 18, Zeile 25 Seite 21, Zeile 28 - Seite 22, Zeile 30 Ansprüche --- -/--	1,2, 8-11,17, 20, 31-33,39
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 4. Dezember 2001		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 20/12/2001
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Cousins-Van Steen, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/03785

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99 64085 A (HERBST FRANZ ;KALATCHEV ALEXEI (DE)) 16. Dezember 1999 (1999-12-16) Seite 5, Zeile 27 -Seite 6, Zeile 27 Seite 8, Zeile 9 -Seite 9, Zeile 17 Ansprüche; Beispiele	1-18, 20-40
Y	WO 99 56663 A (SCIMED LIFE SYSTEMS INC) 11. November 1999 (1999-11-11) Seite 6, Zeile 15 - Zeile 26 Seite 7, Zeile 30 -Seite 9, Zeile 13 Seite 9, Zeile 27 -Seite 10, Zeile 24 Seite 10, Zeile 25 -Seite 11, Zeile 10 Seite 13, Zeile 14 -Seite 14, Zeile 21 Ansprüche	1-18, 20-40
A	US 5 163 958 A (PINCHUK LEONARD) 17. November 1992 (1992-11-17)	
A	EP 0 302 717 A (ION TECH LTD) 8. Februar 1989 (1989-02-08) das ganze Dokument	1,17,39
A	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 15. September 2000 (2000-09-15) GUTENSOHN K ET AL: "In vitro analyses of diamond-like carbon coated stents: Reduction of metal ion release, platelet activation, and thrombogenicity." Database accession no. PREV200000421005 XP002184704 Zusammenfassung & THROMBOSIS RESEARCH, Bd. 99, Nr. 6, 15. September 2000 (2000-09-15), Seiten 577-585, ISSN: 0049-3848	
A	WO 98 33948 A (BEKAERT SA NV) 6. August 1998 (1998-08-06)	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03785

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0010622	A	02-03-2000	AU 5686499 A EP 1105169 A1 WO 0010622 A1 US 6299604 B1	14-03-2000 13-06-2001 02-03-2000 09-10-2001
WO 9964085	A	16-12-1999	AU 1877799 A WO 9964085 A1 EP 1087799 A1	30-12-1999 16-12-1999 04-04-2001
WO 9956663	A	11-11-1999	EP 1076534 A2 WO 9956663 A2	21-02-2001 11-11-1999
US 5163958	A	17-11-1992	KEINE	
EP 0302717	A	08-02-1989	EP 0302717 A1 JP 1284243 A	08-02-1989 15-11-1989
WO 9833948	A	06-08-1998	EP 0856592 A1 WO 9833948 A1 EP 0963455 A1 JP 2001509841 T US 6228471 B1	05-08-1998 06-08-1998 15-12-1999 24-07-2001 08-05-2001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.